GRUNDLAGEN UND ERFOLGE DER CHEMOTHERAPIE

VON

PROFESSOR Dr. PAUL EHRLICH,

GEH. OBERMEDIZINALRAT, DIREKTOR DES KGL. INSTITUTS FÜR EXPERIMENTELLE THERAPIE IN FRANKFURT a. M.

SLEEPING SICKNESS BUREAU LIBRARY.

MIT 13 TAFELABBILDUNGEN.

SLEEPING SICKNESS BUREAU RECEIVED 2 JAN. 1912

VERLAG VON FERDINAND ENKE IN STUTTGART

1911

Verlag von FERDINAND ENKE in STUTTGART.

Jahresbericht über die Ergebnisse der Immunitätsforschung.

Unter Mitwirkung von Fachgenossen

herausgegeben von

Professor **Dr. W. Weichardt** in Erlangen.

I. Band: **Bericht über das Jahr 1905.** gr. 8°. 1906. geh. M. 8.—.

II. Band: **Bericht über das Jahr 1906** einschliesslich des Berichts über die **„Beziehungen der Immunitätsforschung zur Lehre von den Geschwülsten"** von Dr. G. Schöne und über **„Opsonine"** von Privatdozent Dr. W. Rosenthal. gr. 8°. 1907. geh. M. 14.—.

III. Band: **Bericht über das Jahr 1907** einschliesslich einer zusammenfassenden Übersicht **„Über Anaphylaxie"** von C. Levaditi, chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur und über **„Phagozytose, Opsonintheorie und Verwandtes"** von Dr. W. Rosenthal, Privatdozent an der Universität Göttingen. gr. 8°. 1908. geh. M. 17.—.

IV. Band: **Bericht über das Jahr 1908** einschliesslich einer zusammenfassenden Uebersicht über **„Die Komplementbindung"** von Dr. G. Meyer (Institut für Infektionskrankheiten in Berlin) und über **„Phagozytose und ihre Bedingungen"** von Dr. W. Rosenthal, Privatdozent an der Universität Göttingen. gr. 8°. 1909. geh. M. 21.—.

V. Band 1909. Abteilung I: **Ergebnisse der Immunitätsforschung.** gr. 8°. geh. M. 9.—. Abteilung II: **Bericht über das Jahr 1909** mit einer zusammenfassenden Uebersicht vom Herausgeber. gr. 8°. geh. M. 21.—.

22500888796

GRUNDLAGEN UND ERFOLGE DER CHEMOTHERAPIE

VON

PROFESSOR **Dr. PAUL EHRLICH,**

GEH. OBERMEDIZINALRAT, DIREKTOR DES KGL. INSTITUTS FÜR EXPERIMENTELLE THERAPIE IN FRANKFURT a. M.

SLEEPING SICKNESS BUREAU. LIBRARY.

MIT 13 TAFELABBILDUNGEN.

VERLAG VON FERDINAND ENKE IN STUTTGART

1911

Das Recht der Uebersetzung in fremde Sprachen vorbehalten.

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. wellMOmec
Coll. pam
No. WB 330
1911
E339

Hoffmannsche Buchdruckerei Felix Krais, Stuttgart

Mit besonderer Freude bin ich der Aufforderung des Frauenvereins vom Roten Kreuz für die Kolonien nachgekommen, über die experimentelle Chemotherapie vor Ihnen zu sprechen[1]. Es ist Ihnen ja allen bekannt, dass die Lehre von den Arzneimitteln schon seit langen Zeiten eine bedeutungsvolle Rolle in der Medizin gespielt und dass sie gerade in Deutschland ihren grossen Aufschwung genommen hat und wir ihr eine grosse Reihe wertvollster Tatsachen zu danken haben, die für die Physiologie, die Lehre vom Stoffwechsel, und auch für die praktische Therapie ausserordentlich wichtig geworden ist. Allerdings liegt es in der Natur der Sache begründet, dass die Arbeit der Pharmakologie wesentlich der symptomatischen Therapie zugute gekommen ist, die ja in der Krankenbehandlung eine so grosse Rolle spielt. Ich verweise hier nur auf die so grosse Reihe der Fiebermittel, Salizyl, Aspirin, Antipyrin, Phenazetin, auf die neuen wertvollen Anästhetika, die fast unentbehrlichen Schlafmittel und so vieles andre: Made in Germany. Und doch wird jeder, der anerkennt, welchen Nutzen am Krankenbett uns die reiche Schar der neuen Mittel gebracht hat, sich nicht verhehlen können, dass es sich hier doch im wesentlichen um Symptomatika handelt, d. h. Stoffe, die zwar die störenden Symptome, wie Fieber, Schmerz, beseitigen, nicht aber um wirkliche „Heilmittel“, die die Krankheit als solche vernichten und damit das Uebel von der Wurzel aus bekämpfen, wie solches etwa das Chinin bei der Malaria tut.

[1] Vortrag, gehalten in Stuttgart am 20. Februar 1911 im Deutschen Frauenverein vom Roten Kreuz für die Kolonien, Landesverband Württemberg.

Es ist klar, dass die Auffindung solcher spezifischen Heilmittel das wichtigste Ziel der ärztlichen Kunst sein muss. Dass solche wirklichen Heilstoffe bis vor wenigen Jahrzehnten überhaupt nicht in systematischer Weise auffindig gemacht werden konnten, begründet sich darin, dass erst in der neuesten Zeit durch die Fortschritte der Bakteriologie die Vorbedingungen für derartige Studien geschaffen wurden.

Es ist ja ohne weiteres klar, dass man durch Versuche an gesunden Tieren nur in den seltesten Fällen Aufschluss erhalten kann über die Heilwirkung einer Substanz. Wenn wir beobachten, dass Jodkalium und Quecksilber in Dosen, die für den Organismus so gut wie unschädlich sind, bestimmte Krankheitsprozesse im Menschen in spezifischer Weise der Heilung zuführen, so zeigt die einfachste Ueberlegung, dass man solche spezifische Heilwirkung wissenschaftlich nur analysieren kann, wenn man den Versuchstieren die betreffenden Krankheiten einimpfen und dann experimentieren kann. Der Aufschwung in der Bakteriologie, die Möglichkeit, eine Reihe von Infektionen: Tuberkulose, Rotz, Rückfallfieber, Syphilis und Typhus, am Tier experimentell zu erzeugen, boten erst für diese Studien die notwendige Grundlage. Und es ist kein Zufall, dass, sobald erst die Möglichkeit gegeben war, Krankheiten experimentell zu erzeugen, sich auch die grössten Fortschritte der Medizin hieran geknüpft haben und Erfolge erzielt wurden, die die moderne Medizin auf ein ganz neues Niveau gehoben haben. Ich erwähne hier als unvergängliche Merkmale die Bekämpfung der Tollwut durch Pasteurs Schutzimpfungen, Robert Kochs Tuberkulosestudien, die zur Herstellung des Tuberkulins führten, und insbesondere Behrings Entdeckung des Diphtherieheilserums und den Nachweis der natürlichen Gegengifte, der Antitoxine, die für so viele Krankheiten, insbesondere die durch Bakterien bedingten von grundlegender Bedeutung geworden sind.

Es ist ohne weiteres anzuerkennen, dass die Serum-

therapie, die sich als Heilstoffe der von den Zellen des Körpers erzeugten, heilenden Reaktionsprodukte, der sog. Antikörper, bedient, das Ideal jeder Therapie darstellt insofern, als es sich hier um Substanzen handelt, die durch ihre Entstehung ausschliesslich gegen die Bakterien oder gegen deren giftige Produkte gerichtet sind. Diese Stoffe sind dem Körper nicht fremd, sie sind dessen eigne Produkte, sie sind daher auch nicht giftig.

In dieser Hinsicht stellt die Serumtherapie das Ideal jeder Therapie dar, indem die Heilstoffe ausschliesslich die Parasiten abtöten, ohne den Körper zu schädigen. Deswegen wird auch jeder Verständige in allen Fällen, in denen die Serumtherapie anwendbar ist, dieser vor jeder andern Therapie den Vorzug geben. Leider aber ist — im Gegensatz zu den durch Bakterien bedingten Krankheiten — bei einer Reihe von Infektionen die erfolgreiche Bildung der Antikörper nicht in der notwendigen Weise möglich. Dies gilt besonders für eine Reihe von Erkrankungen, die durch höher organisierte Krankheitserreger, die Trypanosomen, die Piroplasmen (sog. Protozoen), hervorgerufen werden, die bei dem Wechselfieber, der Schlafkrankheit und vielen andern Prozessen eine unheilvolle Rolle spielen. Hier weist schon der klinische Verlauf darauf hin, dass die salutäre Reaktion des Organismus in der Natur der Parasiten ernstlichen Hindernissen begegnet. In diesen Fällen müssen wir daher versuchen, den Heilprozess in andrer Weise zu begünstigen, indem wir die Parasiten chemisch abzutöten versuchen. Dass solches möglich ist, ist allbekannt, und ich brauche hier wohl nur an die Chininbehandlung des Wechselfiebers, die Queksilber- und Jodbehandlung der Syphilis und die Atoxylbehandlung der Trypanosomenkrankheiten aus neuerer Zeit zu erinnern.

Aber, verehrte Anwesende, wir werden uns klarmachen müssen, dass im allgemeinen diese Aufgabe eine kompliziertere ist als die der Serumtherapie. Alle diese Stoffe stellen,

im Gegensatz zu den Antikörpern, differente Substanzen dar, die auf den Organismus schädliche Wirkungen auszuüben imstande sind. Wenn man solche Mittel einem kranken Organismus gibt, so wird immer eine Verteilung stattfinden müssen zwischen den Parasiten und den Organen des Körpers. Solche „Zentralschüsse", wie sie die Heilsera gestatten, sind hier nicht mehr möglich, sondern wir werden uns bewusst sein müssen, dass alle diese Mittel immer ausser den Parasiten auch andre Teile des Körpers treffen und schädigen können.

Wenn wir also im Sinne der modernen Pharmakologie diese Aufgabe erweitern wollen, so heisst das nichts andres, als dass wir „zielen" lernen, und zwar „durch chemische Variationen" zielen lernen. Wir müssen uns bemühen, chemische Stoffe auffindig zu machen, die die Parasiten in möglichst starker, den Organismus in möglichst milder Weise treffen.

Nun, verehrte Anwesende, wenn wir also die Parasiten scharf treffen wollen, so wird die erste Voraussetzung sein, dass wir über die Natur des zu T r e f f e n d e n möglichst klare Vorstellungen gewinnen.

A priori ist es ja klar, dass, sobald lebende Parasiten in Frage kommen, nur solche Substanzen geeignet sein können, die von den Parasiten aufgenommen werden können, denn eine Fernwirkung kann eine Substanz unmöglich auf belebte Wesen ausüben. Nur solche Substanzen, die von den Parasiten aufgenommen werden können, können auf dieselben abtötend wirken, und wenn in der Chemie das Gesetz gilt: „Corpora non agunt nisi soluta" (Substanzen wirken nur in gelöstem Zustand), so gilt für die Chemotherapie das Gesetz: „Corpora non agunt nisi fixata."

Nun sind aber die Parasiten ausserordentlich komplizierte Gebilde. Die Trypanosomen erweisen sich bei starker Vergrösserung als Gebilde von fischähnlicher Gestalt, die eine

bewegliche Flosse besitzen, ausserdem zwei verschiedene Kerne. Ein solcher komplizierter Organismus bietet also ganz verschiedene Strukturen, von denen jeder einzelne angreifbar ist, und gilt es daher, einen näheren Einblick in die Angriffsmöglichkeiten der Parasiten zu gewinnen. Der Weg, der hierzu führte, war ein etwas komplizierter. Ich will gleich erwähnen, dass wir durch ausgedehnte Tierversuche drei verschiedene Arten von Substanzen auffindig gemacht haben, die auf Trypanosomen eine schädigende Wirkung ausüben, nämlich erstens die Gruppe der sog. basischen Seidenfarbstoffe (Fuchsin); zweitens die Gruppe der Baumwollfarbstoffe (Benzopurpurin), unter denen besonders das Trypanrot und Trypanblau sehr wirksam ist, und drittens eine Reihe bestimmter, kompliziert gebauter Arsenikalien (Atoxyl und dessen Derivate).

Es wurde nun beobachtet, dass, wenn man einer Maus, die mit Trypanosomen infiziert war, eine Menge Fuchsin gab, die nicht zur vollen Heilung ausreichte, die Parasiten auf eine mehr oder weniger lange Zeit verschwanden, dann aber ein Rezidiv eintrat, das durch erneutes Auftreten von Parasiten im Blut gekennzeichnet war. Wurde nun eine zweite Heilung versucht, so wiederholte sich der Vorgang, und dieses Spiel konnte vielfach reproduziert werden, bis zu einem gewissen Moment die Wirkung des Farbstoffes ganz versagte; derselbe war nicht mehr befähigt, die Trypanosomen auch nur zeitweise zum Verschwinden zu bringen.

Diese Erfahrung, dass eine bestimmte Arznei bei immer wiederholtem Gebrauch versagt, ist in der menschlichen Therapie oft gemacht worden, jedoch war es nicht möglich, die Erscheinung zu deuten. Bei unsern Mäusen lagen nun zwei Möglichkeiten vor; die erste bestand darin, dass etwa der Mäuseorganismus im Laufe der wiederholten Behandlung die Fähigkeit gewonnen hatte, das eingeführte Fuchsin schnell zu eliminieren, so dass es eine Wirkung nicht mehr ausüben

konnte; die zweite Möglichkeit bestand darin, dass die Parasiten vielleicht eine Immunität gegen den Farbstoff gewonnen hatten. Die Entscheidung dieser Frage war eine ausserordentlich leichte; man brauchte nur von der Ausgangsmaus auszugehen, mit deren Parasiten eine normale Maus zu infizieren und an dieser die Fuchsinbehandlung von neuem durchzuführen. Es zeigte sich hierbei, dass auch bei dieser frischen Maus die Fuchsinbehandlung versagte, und so war die Alternative in dem Sinne entschieden, dass durch die fortgesetzte Behandlung eine Fuchsinfestigkeit der Trypanosomen eingetreten war.

Ich erwähne auch gleich, dass es in genau derselben Weise gelungen ist, feste Stämme gegen die beiden andern Gruppen, also einen Atoxylstamm und einen gegen Trypanblau und Trypanrot festen Stamm zu erzielen. Im Besitz dieser drei verschiedenen Stämme, konnte nun festgestellt werden, dass es sich hier um eine Aenderung der Trypanosomen handelt, die nicht vorübergehender Art, sondern vererbbar ist. Der Arsenstamm wurde vier Jahre lang immer und immer wieder durch gewöhnliche Mäuse weitergeschickt; trotzdem hatte er auch nach dieser Zeit noch seine volle Arsenfestigkeit behalten, obwohl er die ganze Zeit über nie mehr mit Arsenikalien in Berührung gekommen war. Noch wichtiger ist aber die Feststellung, dass diese so erworbene Festigkeit gegen die betreffende Substanz einen ganz spezifischen Charakter hatte, insofern, als der Arsen- oder Atoxylstamm zwar gegen eine Reihe von Arsenikalien unempfindlich war, dass er aber gegen die beiden andern Gruppen, Fuchsin und Trypanrot, die normale Empfindlichkeit behalten hatte. Dementsprechend gelang es auch auf mühseligem Wege, indem man einen Stamm erst gegen Fuchsin, dann sukzessive gegen die beiden andern Gruppen immunisierte, einen Stamm zu erhalten, der gegen alle drei Substanzen gleichmässig fest war.

Aus diesem Umstande geht ohne weiteres hervor, dass es sich hier um verschiedene chemische Substanzen der Trypanosomen handeln muss, von denen jede eine spezifische Verwandtschaft zu der betreffenden Heilgruppe besitzt. Ich bezeichne Gruppen, die zu bestimmten Stoffen spezifische Verwandtschaft haben, als Giftangeln oder Chemozeptoren und folgere aus dem erörterten Verhalten, dass drei verschiedene Chemozeptoren im Trypanosomen vorhanden sind, von denen der eine Arsenikalien, der zweite Fuchsin, der dritte Trypanrot binden kann. — Aber nun haben wir uns die Frage vorlegen müssen, in welcher Weise denn diese Chemozeptoren bei den festen Stämmen abgeändert worden sind. Am einfachsten wäre es ja gewesen, anzunehmen, dass unter dem Einfluss der Behandlung oder Misshandlung mit den verschiedenen Stoffen die Zelle diese besonderen Fangarme abgestossen hätte. Unter dieser Voraussetzung würde, da dieser Fangarm die Verankerungsstelle des betreffenden Arzneimittels darstellt, die Unempfindlichkeit der Zelle sich leicht erklären. Eine eingehende Untersuchung hat aber gezeigt, dass ein solcher voller Verlust chemischer Gruppen an der Zelle nicht stattfindet, und dass also die Zelle ein bestimmtes chemisches Organ nicht ohne weiteres abwerfen kann. Nach einem ganz andern Modus entzieht sich vielmehr der Parasit der schädlichen Wirkung des Mittels, nämlich dadurch, dass die Gruppe zwar erhalten bleibt, dass aber ihre Verwandtschaft zum Farbstoff oder Arsenikale eine erhebliche Verminderung erleidet. Um das nachzuweisen empfiehlt es sich, Versuche anzustellen, darin bestehend, dass man den Parasiten mit der Farblösung mischt und dann mikroskopisch untersucht. Man sieht dann, dass bestimmte Verdünnungen des Farbstoffs die Parasiten abtöten und sie ihrer Beweglichkeit berauben. Wenn man nun einen fuchsinfesten Stamm untersucht im Vergleich zu seinem Ausgangsstamm, so findet man, dass auch der feste Stamm vom Fuchsin

abgetötet wird, wenn nur die Konzentration entsprechend gewählt wird. Es besteht daher auch mit fuchsinfesten Stämmen noch die Möglichkeit der Fuchsinverankerung, nur ist sie sehr herabgesetzt.

Wir kommen also zum Schluss, dass in der Zelle ganz verschiedene Chemozeptoren vorhanden sind, die man genau voneinander unterscheiden kann. Die Hauptaufgabe der therapeutischen Biologie ist es nun, nach aller Möglichkeit die Zahl der primären differenten Chemozeptoren kennen zu lernen und so die verschiedenartigen Angriffsstellen der Parasiten genau zu fixieren. Eine solche Kenntnis der verschiedenen Angriffsstellen ist auch für die praktische Therapie von Bedeutung, nämlich für die so wichtige Frage der Kombinationstherapie, d. h. der gleichzeitigen Therapie mit verschiedenen Chemikalien. Hier muss als Grundgesetz gelten, dass für die Bekämpfung einer bestimmten Parasitenart nur solche Arzneimittel mit Vorteil kombiniert werden können, die im Leibe der Trypanosomen differente Chemozeptoren vorfinden. Daher wird man zum Beispiel zweckmässig einen Arsenikstoff mit Fuchsin kombinieren können, nicht aber — wenigstens nicht im allgemeinen — das Fuchsin mit einem seiner Verwandten, mit Methylviolett, mit Trypanrot oder Trypanblau.

Wie Ihnen allen wohl bekannt sein dürfte, spielen die Arsenikalien, die schon einen langen historischen Weg hinter sich haben, der über die arsenige Säure, das Kakodyl, das Atoxyl schliesslich zum 606 geführt hat, zurzeit eine ganz eminente Rolle bei der Bekämpfung der verschiedenartigsten Erkrankungen, und darf ich mir hier vielleicht gestatten, Ihnen über diese wichtige Arzneigruppe noch einige weitere Erläuterungen im Sinne der zellularen Funktion zu geben.

Einem grossen Teil von Ihnen ist es wohl bekannt, dass das Arsen in der Natur in zwei Arten sich mit Sauerstoff paaren kann. Die eine dieser Art ist die Arsensäure, die

andre die arsenige Säure. Der Unterschied der beiden Substanzen ist ein sehr grosser. Während die Arsensäure leicht löslich ist, wird die arsenige Säure vom Wasser nur in geringen Mengen aufgenommen. Auch die Giftigkeit der Substanzen ist eine sehr verschiedene, indem die arsenige Säure viel giftiger ist als die Arsensäure. Chemisch ist der Unterschied darin zu sehen, dass die Arsensäure in fünf ihrer Aviditäten vollkommen mit Sauerstoff oder Sauerstoffresten gesättigt ist, während die arsenige Säure nur an drei Stellen substituiert ist. In der Arsensäure fungiert der Arsenrest als fünfwertig, in der arsenigen Säure als dreiwertig. Durch Sauerstoffoxydation kann man also die arsenige Säure in die fünfwertige Arsensäure überführen und diese wiederum durch den entgegengesetzten Prozess, durch Reduktion, in die dreiwertige Giftsubstanz umwandeln. Ich möchte hier ein analoges Beispiel erwähnen. Wenn man Kohle verbrennt, bilden sich zwei flüchtige Verbrennungsprodukte, das eine, das Kohlenoxyd, zeichnet sich durch seine furchtbare Giftigkeit selbst in kleinsten Mengen aus, während das höhere Oxydationsprodukt, die Kohlensäure, ein normales Stoffwechselprodukt und vom Selterswasser bis zum Champagner ein allbeliebtes Erfrischungsmittel darstellt. Im Kohlenoxyd existiert der Kohlenstoff zweiwertig in der Kohlensäure ist er vierwertig. Also wir haben auch hier einen kolossalen Unterschied der Giftigkeit der vollkommen gesättigten und der ungesättigten Substanzen, wie wir demselben in der Arsensäure und in der arsenigen Säure begegnet sind.

Nun verehrte Anwesende, muss ich einen Sprung machen, der allerdings weiter erscheint, als er re vera ist, den Sprung von der Kohlensäure zu einem Arsenheilstoff, dem Atoxyl. Das Atoxyl hatte sich als ein ausgezeichnetes Mittel zur Bekämpfung der Schlafkrankheit erwiesen. Auch in Tierversuchen zeigte sich, dass es schon in kleinen Dosen ausreicht, um die Parasiten aus dem Blut zum Schwinden zu bringen.

Da war es nun ausserordentlich auffällig, dass von den verschiedensten Seiten konstatiert wurde, dass Atoxyl, wenn man es mit den Trypanosomen direkt mische, selbst in starken Konzentrationen, 1 bis 2 Prozent, gar keinen Schaden auf die Trypanosomen ausübte. Es ging daraus hervor, dass das Atoxyl als solches im Körper in eine andre Substanz umgewandelt werden musste, die eine schädigende Wirkung ausübte. Das Atoxyl ist nun ein Anilin, dem ein Arsensäurerest anhaftet. Man könnte es daher in mehr populärer Weise als eine Anilinarsensäure bezeichnen. — Da nun der Körper reduzierende Eigenschaften hat, war es möglich und wahrscheinlich, dass die Gewebe des Organismus aus der Phenylarsensäure mit ihrem fünfwertigen Arsenrest die phenylarsenige Säure mit dem dreiwertigen Arsenrest machen. Und diese Vermutung war um so näherliegend, als schon längst bekannt war, dass nach dem Genuss einer andern Arsensäure mit fünfwertigem Arsenrest, der sog. Kakodylsäure, vielfach ein penetranter Geruch der Menschen, die diese Substanz gebraucht hatten, auftrat, der dadurch zustande kam, dass sich durch Reduktion aus der Säure das Kakodyloxyd mit dreiwertigem Arsenrest bildete. Und das Kakodyloxyd ist eine Verbindung, die ihrem entsetzlichen Geruch ihren Namen verdankt, und die ausserdem hochtoxisch ist.

Nun galt es, diese Vermutung zu verifizieren. Es wurde chemisch dem Atoxyl Sauerstoff entzogen und so die phenylarsenige Säure, chemisch das Paraminophenylarsenoxyd, dargestellt. Diese Substanz erwies sich auch im Mischversuch von einer eminenten Wirkung gegen Trypanosomen, indem selbst in Lösungen von 1 : 1 000 000 die Parasiten schnell abgetötet wurden, während sie beim Atoxyl noch in einer solchen von 1 : 100 am Leben blieben. Sie war also über zehntausendmal wirksamer geworden.

Aus diesen Feststellungen ergibt sich, dass der Arsenozeptor nicht imstande ist, fünfwertiges Arsen zu verankern,

sondern dass er nur Verbindungen mit dreiwertigem Arsen aufnehmen kann, Verbindungen, in denen noch ungesättigte Affinitäten vorhanden sind, die die chemische Verankerung auslösen.

Nun komme ich gleich noch zu einem andern wichtigen Gesichtspunkt. Wir stabilieren, dass der Arsenozeptor nur Verwandtschaft hat zum dreiwertigen Arsenrest. Aber, verehrte Anwesende, nun lassen sich von Anilin eine grosse Reihe von Verbindungen ableiten, die alle den dreiwertigen Arsenrest besitzen, von denen aber ein Teil gar keine oder ausserordentlich geringe Heilwirkung ausübt, während ein andrer Teil gute Eigenschaften aufweist. Es galt nun, auch dieses Geheimnis zu lösen, und war es hier wiederum der arsenfeste Stamm, der uns einen Hinweis auf diese Möglichkeiten gab. Wie Sie verstehen werden, ist die Heranbildung von arsenfesten Parasitenstämmen ein sehr unangenehmes Akzidens für die Therapie, indem dadurch die weitere erfolgreiche Therapie mit Arsenikalien scheinbar unmöglich gemacht wird. Ich habe nun mit meinen Mitarbeitern eine Menge verschiedenster Derivate herstellen lassen und schliesslich darunter eine einzige Substanz gefunden, die imstande gewesen ist, auch einen atoxylfesten Stamm noch der Heilung zuzuführen. Diese Substanz ist das Arsenophenylglyzin, das einen Essigsäurerest enthält. Wenn man nun den arsenfesten Stamm systematisch mit dem Arsenophenylglyzin behandelt, gelingt es, ihn so umzuwandeln, dass er schliesslich auch gegen die zweite Verbindung fest wird. Wir haben also nun zwei feste Stämme, die ich als Arsenstamm I und Arsenophenylglyzinstamm bezeichnen will.

Durch mühselige Versuche im Realgenzglas habe ich nun festgestellt, dass in diesen beiden Stämmen die chemische Verwandtschaft des Arsenozeptors genau die gleiche geblieben war. Es mussten also die bei der Immunisierung vor sich gehenden Aenderungen nach andrer Richtung erfolgt sein, und haben

weitere Studien gezeigt, dass diese Veränderung darin bestand, dass im Trypanosomen noch ein zweiter Fänger, der zum Essigsäurerest Verwandtschaft hat und den ich deshalb als Azetikozeptor (Essigsäurefänger) bezeichne, vorhanden ist. In dem arsenophenylglyzinfesten Stamm ist es zu einer Einziehung resp. Herabminderung des Azetikozeptors gekommen, und darin beruht der Unterschied. Um die Natur des Azetikozeptors festzustellen, habe ich noch eine Reihe weiterer Verbindungen mit dreiwertigem Arsen hergestellt, die alle den Essigsäurerest enthalten, und ich habe konstatiert, dass auch die weiteren Verbindungen sich so verhalten wie das Arsenophenylglyzin. Wir kommen daher zur Vorstellung, dass das Arsenophenylglyzin nicht nur mit Hilfe seiner Arsengruppe verankert wird, sondern dass gleichzeitig die im Molekül vorhandenen andern Gruppierungen von Rezeptoren der Zelle verankert werden.

Wir kommen hier zu einer ausserordentlich wichtigen Konzeption für die Wirkung der Arzneimittel, darin bestehend, dass dieselben nicht nur von einer Gruppierung, sondern gleichzeitig von verschiedenen Gruppierungen verankert werden. Der Arzneistoff wird gewissermassen in seinen verschiedenen Gruppierungen sukzessive von besonderen Fängern des Protoplasmas gefesselt, gleichwie ein Schmetterling, dessen einzelne Teile mit verschiedenen Nadeln fixiert werden. Genau wie der Schmetterling erst am Rumpf und dann sukzessive an den Flügeln aufgespannt wird, gilt das auch von den komplizierter gebauten Arzneisubstanzen. Auch hier können wir häufig eine Gruppierung experimentell klarstellen, die die primäre Verankerung vermittelt. Ich nenne eine solche Gruppe das primäre Haptophor, die andern die sekundären Haptophore. In dem oben erwähnten Fall ist also der Azetikozeptor das primär verankernde Agens, das das Arsenikale an die Zelle heranbringt. Ich werde noch Gelegenheit haben, später auf einen andern, sehr wichtigen Fall aus der Spirillen-

therapie zurückzukommen, und will hier nur noch bemerken, dass, wenn wir mit einer bestimmten Körperklasse z. B. den Arsenikalien, bei verschiedenen Infektionskrankheiten eine sozusogen spezifische Therapie treiben wollen, das nur in der Weise möglich ist, dass wir für jeden Parasiten bestimmte verankernde und ihm gewissermassen eigenartige „Nebengruppierungen" ausfindig machen, die bestimmte Reste packen und so eine spezifische Verankerung ermöglichen. Für die Trypanosomen ist diese Möglichkeit durch die Anwesenheit eines besonders wirksamen Azetikozeptors in den Zellen gegeben.

Es eröffnen sich hier ganz neue Möglichkeiten für die Synthese neuer wirksamer Arzneimittel. Wenden wir nämlich in bestimmten Arzneimitteln, Quecksilber, Arsenik, bestimmte wirksame radikale: Arsenreste, Quecksilberreste bei verschiedenen Infektionskrankheiten an, um sozusagen spezifische Therapie zu treiben, so wird das jetzt in der Weise möglich, dass wir für jeden Parasiten bestimmte verankernde und ihm gewissermassen eigenartige Nebengruppierungen ausfindig machen, die bestimmte Reste packen und so eine spezifische Verankerung ermöglichen. Für die Trypanosomen ist der Azetikozeptor eine solche Nebengruppierung, für die so wichtigen Spirillosekrankheiten kommen andre Gruppierungen in Betracht, als welche ich insbesondere die sog. Hydroxylgruppen erwähnen möchte, die sich in der Parastellung zum dreiwertigen Arsen befinden (Arsenophenol). Wenn man in dieses Arsenophenol noch bestimmte Gruppierungen einführt, so wird einerseits die Giftigkeit der Verbindung herabgesetzt, anderseits die spirillozide Eigenschaft in hohem Grade gesteigert. Solche Gruppen waren das Jod und in noch höherem Masse die Amidogruppe, und auf diese Weise ist das Präparat 606 entstanden, dessen Name Dioxydiamidoarsenobenzol ist. Hier ist es die Amidophenolgruppe, die in den Spirillen und ausserdem noch bei einer Reihe andrer Parasiten vor-

handen ist und die das Salvarsan an die Zelle verankert und sie so der Wirkung des Arsenrestes aussetzt.

Ich bitte sehr um Entschuldigung, dass ich in diesem Kreise so sehr auf chemische Vorstellungen und Anschauungen eingehen musste, aber ich wollte Ihnen nur zeigen, dass man die chemische Natur der Parasiten kennen muss, um ihnen die entsprechenden chemischen Desinfektionsmittel aufzuzwingen und so einen Heileffekt auszulösen.

Nun aber, meine verehrten Anwesenden, komme ich auf einen weiteren wichtigen Punkt zu sprechen. Meine bisherigen Vorstellungen sind nur einseitig, indem sie nur das Verhalten der Parasiten als solche zu dem Desinfektionsmittel bezeichnen. Ob aber derartige Substanzen, die im Reagenzglase die Parasiten abtöten, auch wirklich einen Heilwert besitzen, steht auf einem ganz andern Blatt. So erinnere ich daran, dass Robert Koch in seinem berühmten Versuch gezeigt hat, dass Sublimat in grossen Verdünnungen Milzbrandbazillen abtötet. Gab er aber einem mit Milzbrand infizierten Tiere so viel von der Substanz, dass im Reagenzglase alle Parasiten hätten abgetötet werden müssen, so konnte er gar keinen Erfolg beobachten. Die Erscheinung erklärt sich dadurch, dass Sublimat auch Verwandtschaft hat zu dem Eiweiss des menschlichen Körpers und seiner Organe, und dass die Verwandtschaft sogar eine höhere ist als diejenige, die von den Parasiten ausgeht. Wenn ich also einem infizierten Tiere Sublimat gebe, so geht das ganze Quecksilber an die Organe und schädigt sie, während die Parasiten vollkommen frei bleiben. Wir drücken das im Sinne der modernen Anschauungen so aus, dass wir sagen, die Organotropie hat in diesem Falle die Parasitotropie in einem hohen Grade überragt. Wir werden also nur solche Stoffe therapeutisch verwenden können, in denen das Verhältnis von Organotropie und Parasitotropie ein so günstiges ist, dass die Parasitotropie die Organotropie bedeutend überwiegt. Eine zweite Kondition, die ein in der

Therapie verwendbarer Stoff erfüllen muss, ist eine Folge dieser Forderung und ist daher so zu definieren, dass die heilende Dose nur einen Bruchteil und einen kleinen Bruchteil der toxischen Dose darstellen darf. Wenn wir zum Beispiel finden, dass eine bestimmte Substanz in der Menge von 1 Teil auf 100 Gewichtteile tödlich ist, dass aber, um Heilung auszulösen, man drei Viertel der Dose geben muss, so ist die Grenze zwischen Heilwert und Giftigkeitswert so gering, dass man eine solche Substanz nie zu Heilversuchen anwenden kann. Man würde Gefahr laufen, immerhin einen erheblichen Teil der Tiere an Vergiftung zu verlieren. Re vera ist es gelungen, durch den Tierversuch Substanzen zu finden, von denen bei bestimmten Infektionen nur wenige Prozent der Dosis toxica heilend wirken. So kann man zum Beispiel bei einer Spirillenerkrankung der Hühner und Gänse, die in Russland weitgehende Verwüstung der Bestände nach sich zieht, mit 606 schon in Dosen Heilung herbeiführen, die nur den fünfzigsten Teil der toxischen Dosis betragen und die mithin als vollkommen unschädlich zu bezeichnen sind. Auch die in der menschlichen Therapie verwandten Mengen von Salvarsan bleiben re vera hinter der wirklichen toxischen Dosis um das Acht- bis Zehnfache zurück und liegen daher im allgemeinen weit hinter der Gefahrgrenze.

Ich komme nun aber zu einem dritten Punkt, der von der allergrössten Wichtigkeit ist und der mehr als alles andre die Ueberführung von Laboratoriumspräparaten auf die Praxis verhindert. Es ist das die sog. Ueberempfindlichkeit. Bei bestimmten Personen ruft schon der Genuss ganz unschuldiger Arznei- oder gar Nährmittel — unter denen die sonst so unschuldige Erdbeere oder Krebse besonders zu erwähnen sind — Urtikaria und sonstige unangenehme Erscheinungen hervor. Auch bei der Mehrzahl der Arzneimittel sind bei einzelnen Personen solche unangenehme Störungen aufgetreten, so nach Chinin und Antipyrin, und können bei gewissen

Menschen die Zuführung geringer Mengen dieser Mittel hochfieberhafte, an schweren Scharlach erinnernde Krankheiten hervorrufen. Wir kennen die Ursachen dieser Erscheinungen nicht, aber da sie bei etwa 50 Prozent aller Arzneimittel vorkommen, muss man damit rechnen, dass auch die Arsenikalien oder ein Teil derselben bei einzelnen Menschen solche Zustände hervorrufen können, und da wird es nicht wundernehmen, dass die Nebenerscheinungen dieser Substanzen, die an und für sich schon einen Giftstoff enthalten, in ganz schwerer Form auftreten können.

Leider ist es nicht möglich, im Tierversuch diese Möglichkeit festzustellen und kann nur eine Erprobung im grossen an Menschen Klarheit darüber schaffen. So hat es sich gezeigt, dass das sonst so wirksame Atoxyl bei der früheren Handhabung nicht ganz selten — etwa in 1 bis 2 Prozent — schwere Veränderung des Auges, die zu Erblindung führten, auslöst. Das Arsenophenylglyzin ist von diesem Uebel frei, ruft aber dafür hochfieberhafte Exantheme gefährlichster Art hervor. Ich habe daher schon früher erwähnt, dass die Tierversuche, und mögen sie noch so umfänglich und ausgedehnt sein, über die wirkliche Verwendung am Krankenbett keinen Aufschluss geben, und dass es vielleicht notwendig sein dürfte, zehn bis zwanzig optimale Substanzen im Tierversuch zu erproben, ehe man einen einzigen beim Menschen geeigneten und verwertbaren Stoff ausfindig machen kann.

Aus diesem Grunde habe ich es auch für notwendig gehalten, das 606 in der allervorsichtigsten Weise durch eine Reihe bewährter Kliniker zu erproben, und darf ich wohl behaupten, dass derartige Ueberempfindlichkeiten, die die Anwendung verhindern, zu den allergrössten Seltenheiten gehören. Selbstverständlich gilt dabei, dass das Präparat nicht wahllos angewandt wird, sondern dass bestimmte Kategorien von Krankheiten, als welche ich von Anfang an immer und

immer schwere Degenerationen des Zentralnervensystems sowie des Herzens und der Gefässe bezeichnet habe, von der Behandlung unter allen Umständen ausgeschlossen werden. Wenn diese Forderung erfüllt wird, kann die Anwendung des Salvarsans wohl als unschuldig gelten. Ich möchte hier die Forderung stellen, dass alle Fälle, die für eine Chloroformnarkose sich nicht eignen, von der Behandlung mit Salvarsan auszuschliessen sind. Ich darf in diesem Zusammenhang vielleicht gerade auf das Chloroform etwas näher eingehen. Die Gefahren der Chloroformnarkose sind ganz und gar abhängig von der Art des Krankenmaterials; man wird die Narkose niemals verwenden bei Herzkranken, da hier die Mortalitätschance eine ganz ungeheuer grosse sein würde; dagegen ist die Sterblichkeitsziffer nach Chloroformnarkose bei gewöhnlichem Krankheitsmaterial etwa nur 1 : 2100, während sie bei ganz kräftigen Leuten, wie sie zum Beispiel in den Militärhospitälern vorhanden sind, nur etwa 1 : 5000 beträgt. Die sonst so nützliche Karbolsäure ist bei Kindern ausserordentlich schädlich, ebenso Morphium; bei älteren Frauen die Anwendung von Sulfonal.

Sind aber einmal diese Kontraindikationen erkannt, so ist es leicht, die möglichen Schäden der Anwendung zu vermeiden.

Aber noch in andrer Weise tritt der lebende Organismus bei der Anwendung der Arzneimittel in Aktion. Wenn nämlich mit Hilfe der Chemikalien die Parasiten abgetötet werden, so unterliegen sie der Auflösung durch die Fermente des Körpers; sie werden resorbiert und rufen dann die Bildung von bakteriotropen Antikörpern hervor, die auf verschiedene Weise die Parasiten zur Abtötung bringen. Am bekanntesten sind ja die Bakteriolysine, die zum Beispiel bei der Immunisierung mit Choleravibrionen auftreten und die imstande sind, die Vibrionen glatt aufzulösen. Genau dieser Vorgang spielt sich auch ab, wenn wir chemotherapeutisch

trypanosomen- oder spirilleninfizierte Tiere mit Arsenikalien behandeln.

Es hat sich gezeigt, dass die Auslösung der Antikörper von verschiedenen Momenten abhängig ist: erstens von der Zahl der vorhandenen Parasiten; je mehr Parasiten zur Auflösung gelangen, deso stärker der die Antikörperbildung auslösende Reiz; zweitens scheint es aber auch, als ob die Art des Arzneimittels selbst eine grosse Rolle spielt, und zwar dürften die Stoffe, die eine möglichst brüske Abtötung der Parasiten bedingen — wie dies ganz besonders dem Dioxydiamidoarsenobenzol, dem Salvarsan zukommt — die stärkste Kraft ausüben, da der Ictus immunisatorius, der die Immunisierung auslösende Schlag unter diesen Bedingungen am grössten ist.

Nun werden Sie ja sehen, dass diese Hilfsaktion des Organismus eine eminent zweckmässige sein müsste. Nehmen wir an, dass zum Beispiel durch das Arzneimittel nur etwa 95 Prozent der Parasiten abgetötet werden und 5 Prozent sich der Wirkung desselben entzogen haben, so müssten diese übrigbleibenden 5 Prozent gewissermassen der Wirkung der rasch eintretenden Antikörper unterliegen und so auf diese Weise eine vollkommene Abtötung aller Keime erfolgen. Es müsste sich also das Problem der Therapia magna sterilisans, der Abtötung der Parasiten durch einen Schlag, in der leichtesten Weise effektuieren lassen. Leider hat es sich aber gezeigt, dass dieser so heilsame Vorgang durch die biologischen Eigenschaften der Parasiten vielfach eine erhebliche Einschränkung erleidet. Es können sich nämlich durch Umstände, die noch nicht genau bekannt sind, einzelne Parasiten der Sterilisation durch das Serum entziehen. Diese passen sich nun den Antikörpern an, werden serumfest und vermehren sich dann und bedingen ein Rezidiv. Bezeichnen wir nun die Parasitenrasse, mit der wir ein Tier infiziert haben, mit A, so enthält das Rezidivtier Antikörper gegen

A und eine neue Sorte Parasiten B. Wiederholen wir den Vorgang zum Beispiel mit Trypanosomen und heilen wiederum inkomplett, so bildet sich der Antikörper B und eine neue Art Rezidivparasiten C. Wir haben also bei dem zweiten Rezidiv zwei verschiedene Antikörper A und B und einen neuen Rezidivstamm C. Es hat sich nun gezeigt, dass bei verschiedenen Parasiten die Fähigkeit, im Organismus in verschiedenartigen Wuchsformen zu existieren; eine ausserordentlich wechselnde ist. Bei der Spirillose der Hühner dürfte wahrscheinlich nur eine einzige oder wenige Wuchsformen der Parasiten existieren. In diesen Fällen ist natürlich die Sterilisation eine sehr leichte. Beim Rekurrens, dem Rückfallfieber des Menschen und der Tiere, ist die Zahl der Wuchsformen eine auf die Zahl von drei bis vier beschränkte. Es ist daher die Möglichkeit die Rückfälle genau durch diese Zahl gegeben. Dagegen ist bei der Schlafkrankheit die Zahl der Wuchsformen eine sehr grosse, und dadurch ist natürlich auch die Möglichkeit der Heilung sehr erschwert. Bei Infektion mit Parasiten solcher vielfältigen Wuchsformen werden wir alles daher daran setzen müssen, möglichst in einem Akt die Sterilisation durchzuführen, da übrigbleibende Keime nicht immer in vollkommener Weise durch die Nachlese der Antikörper eliminiert werden und so der Patient in ein Meer von Möglichkeiten und vielfach ungünstigen Möglichkeiten gerät. Deswegen habe ich auch bei der Schlafkrankheit, bei der diese unangenehmen Zustände vorkommen, mich bemüht, die Therapia magna sterilisans durchzuführen. Dass solche Therapia magna sterilisans, die mit einem Schlage sämtliche Parasiten vernichtet, ihre kolossalen Schwierigkeiten haben muss, werden Sie leicht einsehen. Wenn Sie bedenken, dass es schon grosse Mühe kostet, überhaupt ein leeres Zimmer mit Formol zu desinfizieren; wenn aber dieses Zimmer noch vollgestopft ist mit Schwämmen und allen möglichen sonstigen Sachen, wird natürlich die Schwierigkeit noch erhöht. Und

wenn gar die Bedingung gestellt wird, dass das Füllsel aus lebender Materie besteht, so erscheint die Aufgabe fast unmöglich zu lösen. Und gar noch in einem belebten Organismus wie der menschliche Körper, in dem so viele „tote Ecken“ existieren, die dem Eindringen des Desinfektionsmittels sich entziehen, muss diese Aufgabe erhöhte Schwierigkeiten bieten. Und doch ist diese Aufgabe bei der Schlafkrankheit zu lösen. Zunächst liegen positive Resultate vor aus Togo, wo es Dr. v. Raven gelungen ist, bei der wohl an und für sich weniger widerstandskräftigen und mehr gegen Arsenikalien empfindlichen Form der Schlafkrankheit ausgezeichnete Heilerfolge zu erzielen. Hier hat es sich gezeigt, dass der günstige Effekt ausschliesslich abhängt von der Grösse der verwandten Dose. So hatte v. Raven bei einer einmaligen Gabe von 0,5 Gramm 100 Prozent Misserfolge, bei einer solchen von 1,2 Gramm 55 Prozent, bei einer solchen von 1,5 Gramm 33 Prozent, bei einer solchen von 2,0 Gramm 21 Prozent, während bei höheren Dosen keine Misserfolge mehr eintraten. In Ostafrika, wo ebenso wie am Kongo eine resistentere Trypanosomenart existiert, haben bisher die Versuche mit Arsenophenylglyzin noch zu keinem günstigen Resultat geführt. Dagegen scheint es Broden am belgischen Kongo gelungen zu sein, durch einen doppelten Eingriff — indem er dem Arsenophenylglyzin noch eine Behandlung mit Farbstoffen hinzufügte —, auch unter diesen allerschwersten Verhältnissen wenigstens bei frischen Fällen vollkommene Heilung zu erzielen. Wir sehen also, dass es möglich ist, auch unter schwierigen Verhältnissen sich dem Ziel der Sterilisatio completa zu nähern.

Was nun das neueste Arsenpräparat, das Salvarsan, betrifft, so ist auch hier für eine Reihe von Erkrankungen des Menschen die Möglichkeit, eine Sterilisatio magna durchzuführen, wohl gegeben. In dieser Beziehung möchte ich zunächst hervorheben, dass bei dem Rückfallfieber des Menschen,

welche Erkrankung in vielen Ländern, z. B. auch in Russland, eine grosse Ausdehnung besitzt, es nach den Versuchen von Iversen möglich ist, durch die Injektion einer nicht zu grossen Menge Salvarsan etwa in 90 Prozent der Fälle eine sofortige Heilung herbeizuführen. Die wenigen Fälle, die Widerstand leisten, zeigen aber einen ausserordentlich abgeschwächten Verlauf der Krankheit, so dass auch diesen die Therapie sehr zunutze kommt. Aehnlich liegen die Verhältnisse bei einer zweiten Krankheit, die in den Tropen ausserordentlich verbreitet ist und besonders das kindliche Alter betrifft, die Framboesie. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch ausgedehnte Wucherungen und Entstellungen des Körpers, und hat in manchen Tropengegenden das Aussterben der Eingeborenenstämme zur Folge. Die Framboesie ist durch die üblichen Mittel ausserordentlich schwer bekämpfbar. Dagegen gelingt es nach den Feststellungen von Strong in Manila, durch eine einzige Injektion mit Salvarsan die Affektion zur Heilung zu bringen. Es scheint auch, als ob diese Heilung wirklich eine dauernde ist, indem die Patienten noch sechs Monate nach der Behandlung ohne Rezidiv geblieben sind.

Gerade diese Erfahrung bei der Framboesie ist in bezug auf die sterilisierende Behandlung der so weitverbreiteten Volksseuche der Syphilis von grösster Bedeutung. Man hat nämlich immer behauptet, dass man nur solche Parasiten mit einem Schlage abtöten könne, die innerhalb des Blutes kreisen, nicht aber solche, die in Geweben eingenistet sind. Nun sind aber, im Gegensatz zum Rekurrens, bei der Framboesie die Spirochaeten nicht im Blut vorhanden, sondern sie sind Bewohner der pathologischen Wucherungen. Es ist also hiermit der Beweis geliefert, dass man auch Gewebsparasiten durch eine einzige Injektion zur vollkommenen Abtötung bringen kann.

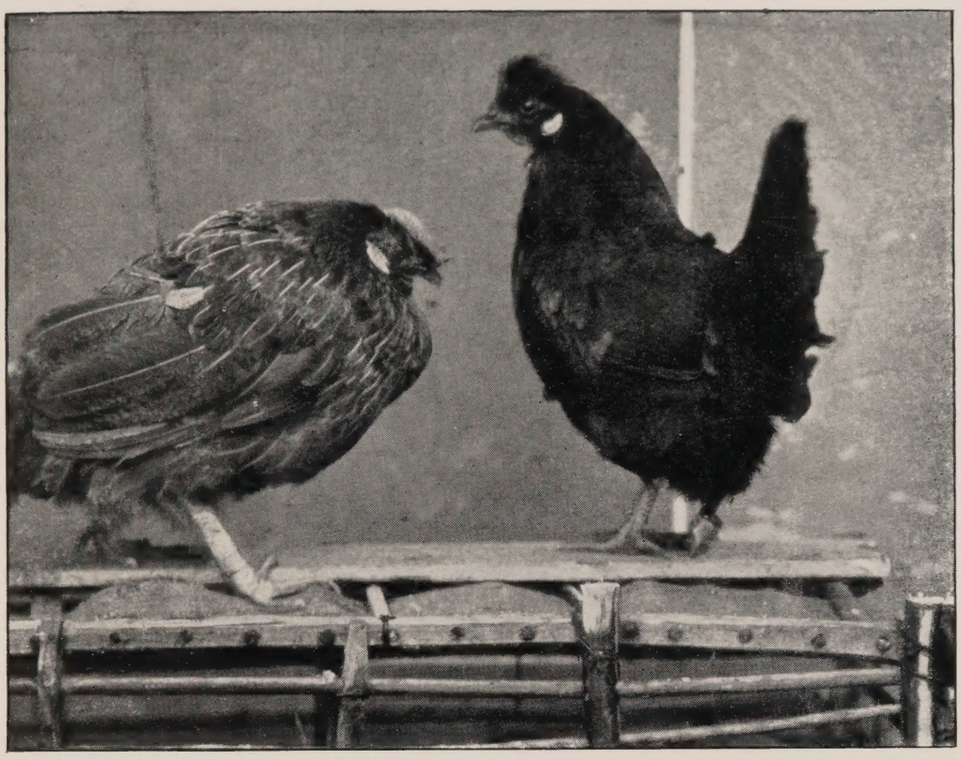
Dagegen sind die Akten über die Möglichkeit, bei der Syphilis wirklich eine Therapia sterilisans zu erzielen, noch

lange nicht geschlossen insofern, als hier noch lange Jahre vergehen müssen, ehe wir von wirklichen Heilungen sprechen können. Ich begnüge mich daher festzustellen, dass zurzeit nur gesagt werden kann, dass das neue Mittel, das Salvarsan, bei Ausschluss bestimmter, genau charakterisierter Krankheitsgruppen als ungefährlich gelten kann, dass es eine Wirkung stärkster Art ausübt auf die verschiedensten Formen der spezifischen Erkrankung, dass es weiterhin gerade in den verzweifeltsten Fällen, und zumal solchen, die bisher jeder Behandlung trotzten, und die daher dem Siechtum und zum Teil dem Tode verfallen waren, seine prompteste Wirkung entfaltet und geradezu Wunderbares leistet. Wenn wir ausserdem hinzufügen, dass die Behandlungsdauer der Erkrankung durch die Anwendung von Salvarsan etwa um das Vierfache herabgesetzt wird gegenüber der seither bekannten Syphilistherapie; dass die so infektiösen Schleimhauterkrankungen in ganz kurzer Zeit schwinden und somit die Weiterverbreitung der Seuche sehr gehemmt wird; so wird man zugestehen müssen, dass das Mittel das erfüllt hat, was es bis jetzt erfüllen konnte. Wenn man bedenkt, dass an der Ausprobierung des Quecksilbers, welches doch seit Jahrhunderten schon in der Therapie eingeführt ist, immer noch gearbeitet wird, so wird man nicht verlangen können, dass bei einem so neuen und schwer anzuwendenden Mittel innerhalb eines halben Jahres schon die beste Anwendungsart und die beste Dosierung festgelegt sein soll. Ich glaube sagen zu können, dass schon jetzt die eigentlichen Kinderkrankheiten der Therapie überwunden sind, indem wir gelernt haben, unzweckmässige Applikationen, die mit lebhaften Schmerzen, gelegentlichen Abszessen und ungeheuern lokalen Störungen verbunden waren, zu vermeiden. Hierdurch ist es auch möglich geworden, die Injektion in relativ kurzen Zeiträumen zu wiederholen. Nun wird es Aufgabe der Zukunft sein, zu sehen, ob man nicht in einem grossen Teil der Fälle — und ich habe hier

besonders die Fälle der Früherkrankung im Auge, die gerade wegen der kolossalen Ueberschwemmung des Körpers mit Millionen und aber Millionen von Spirochaeten ausserordentlich schwer zu behandeln sind, deren Heilung aber von so ausserordentlicher Wichtigkeit ist — durch eine konsequent mehrere Wochen lang ausgeführte, und wenn es sich nötig erweisen sollte, durch Kombination mit Quecksilber verstärkte Kur, doch wirkliche Heilung herbeiführen kann. Und wenn jetzt vielfach dadurch, dass ein Teil der bisher behandelten Fälle mit zu geringen Dosen injiziert wurden, oder dass eine der weniger wirksamen Applikationsweisen angewandt wurde, Rückfälle aufgetreten sind, die es unmöglich erscheinen lassen könnten, wirklich durch kurze Behandlung Dauerheilungen zu erzielen, so ist auch diese Anschauung verfrüht, da die bisher erhaltenen Resultate nur provisorische sind und abhängig — wie ich schon sagte — von der Art der eingeschlagenen Behandlungsmethode. Dementsprechend sind auch von einem Teil der Erprober schon in der ersten Behandlungsperiode unzweifelhaft glänzende Resultate in bezug auf das Ausbleiben von Rezidiven erzielt worden.

Ich selbst habe übrigens, wie ich immer betonen muss, nie davon gesprochen, dass auch bei Syphilis eine Therapie magna sterilisans tatsächlich schon erreicht sei, sondern ich habe vielmehr immer zur grössten Vorsicht in der Beurteilung der Resultate gemahnt. Aber dass es das Ziel der Therapie sein muss, in einer Behandlungstour — ob dieselbe auf zwei Tage oder auf ein paar Wochen beschränkt ist, hat im Prinzip nichts zu sagen — eine wirkliche Heilung zu erreichen, daran halte ich auch heute noch fest, und ich glaube auch, dass nicht nur auf Grund ungezählter Tierversuche, sondern auch nach den praktischen Erfahrungen bei verschiedenen Krankheiten des Menschen — ich erwähne hier nochmals die Togoform der Schlafkrankheit, Rekurrens, Fromboesie, vielleicht auch noch eine tropische Kinderkrankheit, die

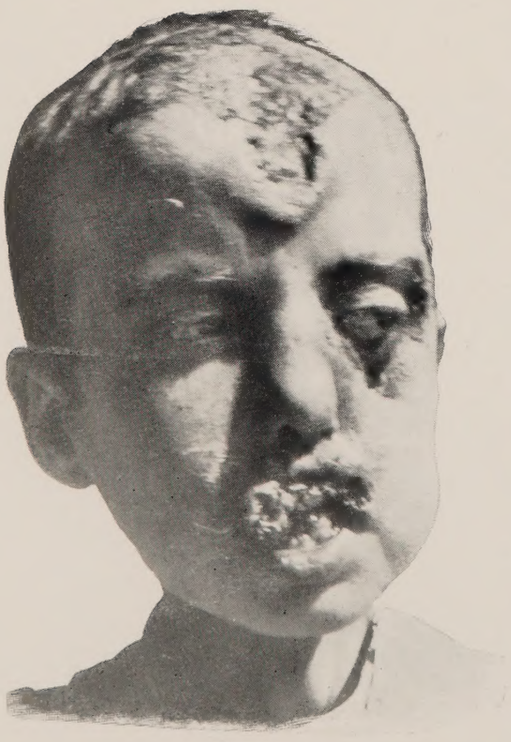
Kala azar und wohl auch die Tartinaform der Malaria — eine Therapia magna sterilisana möglich ist. Wenn wir bedenken, dass die Fortschritte der Chirurgie nur darin beruhen, dass sie sich bemüht, das Leiden mit der Wurzel zu exstirpieren, wenn sie bei bösartigen Tumoren die ausgedehntesten Operationen vornimmt, um nur jeden kleinsten Krankheitskeim mit zu entfernen, so wollen wir auch bei der Behandlung der inneren Krankheiten diese Grundsätze gelten lassen und das Motto: „Fort mit allem Kranken und Krankheitserregern!“ auf unsre Fahne schreiben.



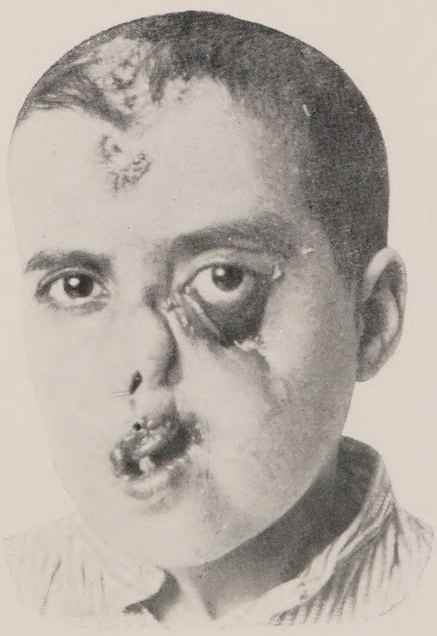
Hühnerspirillose.

Links.
Unbehandelt.

Rechts.
2 Tage nach der Infektion behandelt.



16jähriges Mädchen. 24½ kg.
Syphilis maligna. Fürchterlicher Zerfall am Kopf und im Gesicht; Gaumen fast total zerstört. Zum Skelett abgemagert. Behandelt mit 0,25 gr Salvarsan von Dr. Guszmann-Budapest.



7 Wochen nach der Injektion Geschwüre überall vernarbt.
Körpergewicht: 31½ kg.

Syphilis tertiaria maligna mutilans.
Seit 4 Jahren erkrankt; die Zerstörung im Gesicht seit 6 Monaten fortschreitend; Tracheotomie.
Behandelt mit 0,3 gr Salvarsan von Prof. Bayet-Brüssel.

Heilung nach 9 Tagen.

Tertiäre Syphilis, fortschreitend. 16jährige Patientin. Es fehlte: die ganze Nase, der Mittelteil des Oberkiefers, ein Teil des harten und weichen Gaumens.
Mit 3 Injektionen, im ganzen mit 1,25 gr Salvarsan, behandelt von Dr. Sack-Heidelberg.

3 Wochen nach dem Beginn der Kur.

Tertiäre Syphilis.

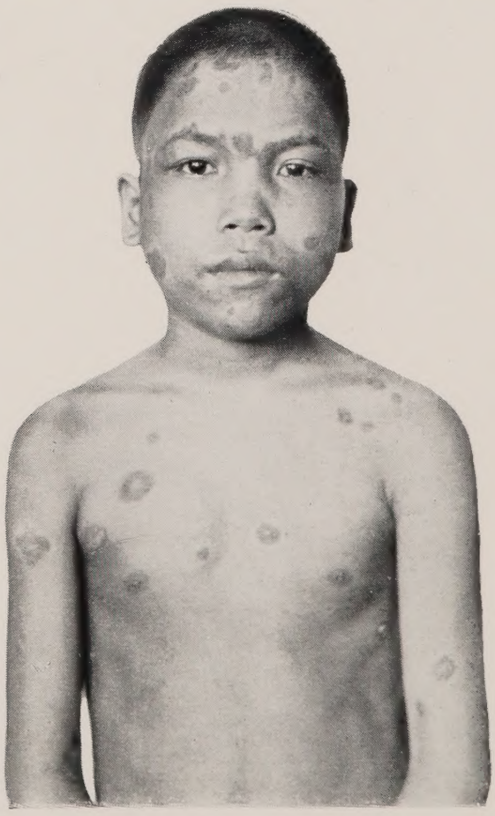
Am 19. September 1910.

Am 2. November 1910.

Syphilis mutilans des Gesichtes und des Halses. Zwei Jahre vergeblich mit intensiven Quecksilberkuren behandelt. Injiziert mit 0,6 gr Salvarsan von Dr. Duhot-Brüssel.

8 Tage nach der Injektion.

Framboesia.
11jähriger Junge, behandelt mit 0,28 gr Salvarsan von Dr. Strong-Manila.



12 Tage nach der Injektion.

Soeben erschienen:

Atlas

der Kristallformen und der Absorptionsbänder der Hämochromogene

von **Walter J. Dilling,** M.B., Ch.B.

Eine für Physiologen, Pharmakologen und Medizinalbeamte bestimmte Studie.

Mit einem Vorwort von Prof. Dr. **R. Kobert.**

Text in deutscher und englischer Sprache.

Mit einer Textabbildung und 36 Tafeln, davon 34 in Lichtdruck. hoch 4°. kartoniert M. 28.—; in Leinw. geb. M. 29.—.

Spektraltafeln der Absorptionsbänder der Blutfarbstoffe

von

Dr. **W. J. Dilling.**

Text in deutscher und englischer Sprache.

1911. Zwei lithograph. Tafeln im Formate 75 : 100 cm. In Hülse verpackt M. 12.—.

Lehrbuch der Bakteriologie

Mit besonderer Berücksichtigung

der Untersuchungsmethoden, Diagnostik und Immunitätslehre

von Professor Dr. **L. Heim.**

Vierte vollständig umgearbeitete Auflage.

Mit 184 Textabbildungen und 13 mikrophotographischen Tafeln. gr. 8°. 1911. geh. M. 13.60; in Leinw. geb. 15.—.

Serologische Studien

auf dem Gebiete der experimentellen Therapie

von

Professor Dr. **W. Weichardt.**

Mit 98 Kurven. gr. 8°. 1906. geh. M. 2.80.

Ueber Ermüdungsstoffe

von

Professor Dr. **W. Weichardt.**

Mit 5 Kurven. gr. 8°. 1910. geh. M. 2.—.

Bernstein, Geh.-Rat Prof. Dr. J., Lehrbuch der Physiologie des tierischen Organismus, im speziellen des Menschen. Dritte, umgearbeitete Auflage. Mit 270 Abbildungen. gr. 8°. 1910. geh. M. 16.—; in Halbfrz. geb. M. 18.—.

Buttersack, Oberstabsarzt Dr. F., Die Elastizität, eine Grundfunktion des Lebens. Gedanken und Studien. gr. 8°. 1910. geh. M. 5.40.

Combe, Prof. Dr. A., Die intestinale Autointoxikation und ihre Behandlung. Vom Verfasser autorisierte deutsche Uebersetzung von Sanitätsrat Dr. C. Wegele. Mit 16 Abbildungen. gr. 8°. 1909. geh. M. 9.—.

Ebstein, Geh. Rat Prof. Dr. W., Die Pathologie und Therapie der Leukämie, 8°. 1909. geh. M. 4.—.

Grawitz, Prof. Dr. E., Organischer Marasmus. Klinische Studien über seine Entstehung durch funktionelle Störungen nebst therapeutischen Bemerkungen. gr. 8°. 1910. geh. M. 3.60.

Kobert, Prof. Dr. R., Arzneiverordnungslehre für Studierende und Aerzte. Dritte erweiterte Auflage. Mit 207 Abbildungen im Text und 25 Tabellen. gr. 8°. 1900. geh. M. 9.—; in Leinw. geb. M. 10.20.

Kobert, Prof. Dr. R., Lehrbuch der Intoxikationen. Zweite, durchweg neubearbeitete Auflage. Zwei Bände. I. Band: **Allgemeiner Teil.** Mit 69 Abbildungen im Text. gr. 8°. 1902. geh. M. 7.—. II. Band: **Spezieller Teil.** Mit 142 Abbildungen im Text. gr. 8°. 1906. geh. M. 27.—.

Kobert, Prof. Dr. R., Lehrbuch der Pharmakotherapie. Zweite, durchweg neubearbeitete Auflage. Mit zahlreichen Tabellen. gr. 8°. 1908. geh. M. 19.40; in Leinw. geb. M. 21.—.

Kobert, Prof. Dr. R., Kompendium der praktischen Toxikologie. Vierte Auflage. Mit 38 Tabellen. 8°. 1903. geh. M. 5.—; in Leinw. geb. M. 6.—.

Schäffer, Prof. Dr. J., Der Einfluss unserer therapeutischen Massnahmen auf die Entzündung. Experimentelle Untersuchungen über: Heisse Umschläge, Thermophore, Heissluftbehandlung, Eisblase, feuchte Verbände, Priessnitzsche Umschläge, Spiritusverbände, Jodpinselung, Pflasterbehandlung und die Biersche Stauung. Mit 11 zum Teil farbigen Tafeln. gr. 8°. 1907. geh. M. 8.—.

Thöle, Prof. Dr. Fr., Das vitalistisch-teleologische Denken in der heutigen Medizin. Mit besonderer Berücksichtigung von Biers wissenschaftl. Erklärungen. gr. 8°. 1909. geh. M. 8.—.

Bauer, Prof. Dr. A., Naturhistorisch-biographische Essays. Mit 3 Tafelabbildungen. 8°. 1911. geh. M. 3.60.

Duval, M., Grundriss der Anatomie für Künstler. Deutsche Bearbeitung von Prof. Dr. Ernst Gaupp. **Dritte vermehrte Auflage.** Mit 4 Tafel- und 88 Textabbildungen. 8°. 1908. geh. M. 7.—; in Leinw. geb. M. 8.—.

Engelhorn, Med.-Rat Dr. E., Nervosität und Erziehung. Vortrag, gehalten für die Abteilung Göppingen des Frauenvereins vom Roten Kreuz für die Kolonien. 8°. 1911. geh. M. 1.20.

Engelhorn, Med.-Rat Dr. E., Das Samariterbuch. Ein Leitfaden für die erste Hilfe bei Unglücksfällen und die Krankenpflege im Hause, insbesondere auch zum Gebrauche für Damenkurse. Mit 75 Abbildungen. kl. 8°. 1909. geh. M. 3.—; in Leinw. geb. M. 4.—.

Fossel, Prof. Dr. V., Studien zur Geschichte der Medizin. gr. 8°. 1909. geh. M. 6.—.

Glück, M., Leiter des Erziehungsheims für schwachbeanlagte Kinder in Stuttgart, **Schwachbeanlagte Kinder.** Gedanken und Vorschläge zu ihrer Unterweisung und Erziehung mit besonderer Berücksichtigung grossstädtischer Verhältnisse. 8°. 1910. geh. M. 2.40.

Greinacher, Privatdoz. Dr. H., Die neueren Strahlen. Radium-(α-β-γ)-Strahlen, Kathoden-, Kanal-, Anoden-, Röntgenstrahlen. In leichtfasslichen Einzeldarstellungen. Mit 66 Abbildungen. gr. 8°. 1909. geh. M. 4.—.

Grosse, Dr. L., Krankenpflege in Frage und Antwort. Mit 15 Textabbildungen. kl. 8°. 1910. geh. M. 2.80; in Leinw. geb. M. 3.20.

Holländer, Prof. Dr. E., Die Karikatur und die Satire in der Medizin. Mediko-kunsthistorische Studie. Mit 10 farbigen Tafeln und 223 Abbildungen im Text. hoch 4°. 1905. kart. M. 24.—; in Leinw. geb. M. 27.—.

Holländer, Prof. Dr. E., Die Medizin in der klassischen Malerei. Mit 165 Abbildungen. hoch 4°. 1903. geh. M. 16.—, in Leinw. geb. M. 18.—.

Kobert, Prof. Dr. R., Ein Edelstein der Vorzeit und seine kulturhistorische Bedeutung. Nach einem im Rostocker Altertumsverein gehaltenen Vortrage. Für Aerzte, Apotheker, Lehrer der Naturwissenschaften und Freunde der Kulturgeschichte. Mit 35 Abbildungen im Text und 10 Tafeln in Lichtdruck. Lex.-8°. 1910. steif geh. M. 6.—.

Lange, Dr. Wilh., Hölderlin. Eine Pathographie. Mit 12 Schriftproben und einer Stammtafel. gr. 8°. 1909. geh. M. 9.—.

Müller, Prof. Dr. R., Einleitung in die Gesellschaftsbiologie. Für Gebildete bearbeitet. 8°. 1909. geh. M. 4.—; in Leinw. geb. M. 5.—.

Verlag von FERDINAND ENKE in STUTTGART.

Schücking, Prof. Dr. A., Letzte Erkenntnismöglichkeiten. Gedanken eines Arztes. 8°. 1911. geh. M. 1.60.

Sellheim, Prof. Dr. H., Das Geheimnis vom Ewig-weiblichen. Ein Versuch zur Naturgeschichte der Frau. Nach Vorträgen im Winter-Semester 1910/11. Mit einem farbigen Bilde von A. L. Ratzka. gr. 8°. 1911. geh. M. 2.—.

Sellheim, Prof. Dr. H., Die Reize der Frau und ihre Bedeutung für den Kulturfortschritt. Mit einer Tafel. gr. 8°. 1909. geh. M. 1.60.

Straub, Prof. Dr. M., Der Platz des Bewusstseins in der Theorie des Sehens. Akademische Festrede 8. Jan. 1910. kl. 8°. 1910. geh. M. 1.60.

Strunz, Privatdoz. Dr. F., Geschichte der Naturwissenschaften im Mittelalter. Im Grundriss dargestellt. Mit 1 Abbildung. gr. 8°. geh. M. 4.—.

Taschenberg, Prof. Dr. O., Die giftigen Tiere. Ein Lehrbuch für Zoologen, Mediziner und Pharmazeuten. Mit 69 Abbildungen. 8°. 1909. geh. M. 7.—; in Leinw. geb. M. 8.—.

Villaret, Generalarzt Dr. A., Die wichtigsten deutschen, österreichisch-ungarischen und schweizerischen Brunnen- und Badeorte nach ihren Heilanzeigen alphabetisch zusammengestellt. 8°. 1909. geh. M. 3.—; in Leinw. geb. M. 3.60.

Wundt, Wirkl. Geh. Rat Prof. Dr. W., Prinzipien der mechanischen Naturlehre. Ein Kapitel aus einer Philosophie der Naturwissenschaften. **Zweite umgearbeitete Auflage** der Schrift: Die physikalischen Axiome und ihre Beziehung zum Kausalprinzip. 8°. 1910. geh. M. 5.60; in Leinw. geb. M. 6.60.

Dünenbuch.

Werden und Wandern der Dünen, Pflanzen- und Tierleben auf den Dünen, Dünenbau.

Bearbeitet von

Prof. Dr. F. Solger, Prof. Dr. P. Graebner, Dr. J. Thienemann, Dr. P. Speiser und Prof. F. W. O. Schulze.

Mit 3 Tafeln und 141 Textabbildungen. 8°. 1910. geh. M. 10.—; in Leinw. geb. M. 11.20.

HOFFMANN STUTTGART